

NF- κ B 信号通路在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的作用

张文涛 陈云宪 唐良秋

【摘要】 冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是血管炎性疾病,核因子 κ B(NF- κ B)作为一种炎性反应调控因子,在冠心病的发生发展过程(包括动脉粥样硬化的形成、缺血损伤和心肌重构)中发挥重要作用。

【关键词】 核因子 κ B; 炎性反应; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 动脉粥样硬化; 缺血后心肌损伤; 心肌重构

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.01.008

核因子 κ B(NF- κ B)是炎性反应、细胞增殖、细胞免疫和凋亡激活的主要调节因子。在冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)中,NF- κ B 出现不适当或过度激活^[1],参与动脉粥样硬化、缺血损伤、心肌重构、心脏保护、细胞死亡等过程。

1 NF- κ B 概述

NF- κ B 是一种炎性信号通路蛋白,几乎存在于所有细胞中,是由 Rel 家族构成的二聚体蛋白。Rel 家族可分为两组:一组包括 p50 (NF- κ B1) 和 p52 (NF- κ B2) 蛋白;另一组包括 p65 (RelA)、RelB 和 c-Rel 蛋白。p65 是 NF- κ B 核转位的主要亚基^[2]。NF- κ B1 和 NF- κ B2 基因先表达为前体 p105 和 p100,后分别被切割成转录因子 p50 和 p52^[3]。上述 5 种蛋白组合成同源二聚体(抑制炎性因子表达)或异源二聚体(促进炎性因子表达)发挥功能。NF- κ B 通路的激活包括经典途径和替代途径。在经典途径中,I κ B α 与胞浆中的 NF- κ B 二聚体结合,形成稳定的复合物,在接收到激活信号后转变为 I κ B 激酶复合体[NEMO,包含 I κ B 激酶(IKK) α 、IKK β 和 IKK γ]^[4],I κ B 蛋白可被 NEMO 磷酸化,触发 I κ B α 赖氨酸 48 连接的多泛素化,促进 NEMO 降解,NF- κ B 二聚体释放,NF- κ B 二聚体进入细胞核后结合 DNA 中的特定位点来调节基因转录^[5]。在非典型途径中,分化簇配体(CD40L)、淋巴毒素 β 受体(LT β R)和 B 细胞活化因子受体(BAFF-R)的信

号促使 NF- κ B 诱导激酶(NIK)活化,NIK 可使 IKK α 复合物磷酸化,进而磷酸化 p100 的羧基末端丝氨酸残基,触发 p100 的 C 端 I κ B 样结构选择性降解,促进 p52 的生成及 p52/RelB 异源二聚体的加工和释放,最终导致 p52/RelB 和 p50/RelB 的核转位,诱导靶基因的表达^[6]。NF- κ B 信号通路经上述途径激活后,调节白细胞介素(IL)、凋亡抑制因子、黏附因子等的表达,促进动脉粥样硬化和缺血损伤/心肌重构的发生^[2,7]。

2 NF- κ B 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化的主要病理过程包括内皮损伤、泡沫细胞形成、血管平滑肌细胞(VSMC)增殖和斑块进展等,大量炎性因子和趋化因子参与其中,NF- κ B 可能发挥调控作用。

2.1 NF- κ B 导致内皮损伤

血小板聚集时,正常内皮细胞释放的内皮衍生舒张因子(EDRF)如一氧化氮(NO)等可舒张血管,并与前列环素协同抑制血小板聚集。EDRF 还可以减少黏附分子在内皮中的表达水平,从而减少白细胞(巨噬细胞)的黏附和转化。香烟草成分、血脂紊乱、高血压和高血糖等会使 NO 释放减少,加速内皮细胞凋亡和再生。再生的内皮细胞存在功能障碍,会产生大量 NO,促进炎性反应,导致动脉粥样硬化斑块形成^[8]。

NF- κ B 是内皮细胞活化和凋亡的主要调节因子。NO 可通过清除氧自由基抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的激活,从而抑制 NF- κ B。在正常情况下,内皮细胞的保护性基因如 I κ B α 、A20 和 Bcl-2 等可

防止内皮细胞激活和凋亡。当 NO 减少时, NF- κ B 调节系统出现功能紊乱, 导致内皮损伤和凋亡^[9-10]。低密度脂蛋白(LDL)对血管壁的氧化修饰也可引起炎症反应并激活 NF- κ B, 导致内皮细胞表面趋化因子的释放和黏附分子的表达。研究显示, 抑制小窝蛋白-1(CAV-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 在内的多种炎症因子和黏附分子, 均可下调 NF- κ B 活性, 改善内皮细胞功能^[11]。Ridker 等^[12]发现 Canakinumab(IL-1 β 的单克隆抗体药物)可在不降低血脂的情况下显著降低动脉粥样硬化患者心血管复发事件的发生率, 可能的机制为 Canakinumab 能抑制 IL-1 β 诱导血管促凝活性、促进单核细胞与血管内皮细胞的黏附以及 VSMC 生长的作用^[12]。

2.2 NF- κ B 参与泡沫细胞形成和破裂

泡沫细胞的形成和进一步在血管内皮下间隙聚集是动脉粥样硬化病变的重要过程, NF- κ B 在泡沫细胞的形成过程中发挥重要作用, 可能是动脉粥样硬化形成的关键环节。

单核细胞向巨噬细胞和泡沫细胞分化的关键因子是巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF), NF- κ B 通过调控促炎性细胞因子如 IL-1 β 、TNF 等的表达, 调节 M-CSF^[13]。动脉粥样硬化中的巨噬细胞分为 M1 和 M2 种亚型, 分别有促炎和抗炎作用^[14]。巨噬细胞转化为泡沫细胞可抑制 M1 型极化因子的促炎反应, 降低 NF- κ B 活性。当巨噬细胞向 M2 型极化时, 巨噬细胞和泡沫细胞均通过 NF- κ B 途径上调抗炎相关基因的表达^[15]。微环境改变(血脂异常、糖尿病和自身免疫性疾病相关的低度炎症反应及感染等)可能会打破这种稳态, 通过下调 ATP 结合盒转运体(ABC)A1 和 ABCG1 介导的胆固醇外流和上调 NF- κ B 活性, 加速泡沫细胞和动脉粥样硬化形成^[16]。Ben 等^[17]发现巨噬细胞中的穹隆主体蛋白(MVP)可通过抑制巨噬细胞中 NF- κ B 信号阻止肥胖和动脉粥样硬化; 同样给予高脂饮食, 与对照组小鼠相比, MVP 基因敲除小鼠体质量和主动脉粥样硬化面积的增加更明显。Yang 等^[18]发现, NF- κ B 通过提高巨噬细胞的端粒酶逆转录酶(TERT)活性, 加速动脉粥样硬化的进展。

2.3 NF- κ B 促进 VSMC 增殖

VSMC 位于血管中层, 维持动脉的顺应性和弹性回缩。对动脉粥样硬化斑块的分析发现, 斑块中

大部分细胞来源于局部 VSMC 的迁移和增殖。NF- κ B 在 VSMC 迁移和增殖中发挥作用。当 NF- κ B 活性升高时, VSMC 的增殖受到抑制, 凋亡速度加快^[19]。研究表明, TNF- α 通过诱导 NF- κ B 的靶基因 Krüppel 样转录因子 4(Klf4)抑制平滑肌细胞关键收缩蛋白如 α 平滑肌肌动蛋白(SM- α -actin)、平滑肌 22 α (SM-22 α)、平滑肌肌球蛋白重链(SM-MHC)的表达, 诱导促炎性反应和基质重构蛋白如单核细胞趋化蛋白(MCP)-1、基质金属蛋白酶(MMP)-3、MMP-9、VCAM-1、IL-1 β 等的表达^[20]。环状 RNA(circRNA)-Sirt1 在 VSMC 中可以抑制 TNF- α 诱导的 NF- κ B 核转位, 抑制 VSMC 炎性表型转换。同时, circ-Sirt1 通过调节 Sirt1 的表达, 对 VSMC 胞浆和胞核中的 NF- κ B 活化发挥双重抑制作用, 显著阻止炎症反应和动脉粥样硬化进程^[21]。

2.4 NF- κ B 加速斑块进展

斑块进行性生长与细胞因子、促炎和抗炎介质参与的慢性炎症反应密切相关^[22], 抑制 NF- κ B 相关黏附和炎症因子是阻止斑块进展的关键。Nguyen 等^[23]发现, evogliptin 可以与 Sirt1 共同作用, 阻断 NF- κ B 去乙酰化, 抑制炎症反应, 进而抑制动脉粥样硬化斑块的形成。氧甾醇 27-羟基胆固醇和醛 4-羟基壬烯醛可以通过 Toll 样受体 4(TLR4)/NF- κ B 途径促进人前单核细胞 U937 细胞释放 IL-8、IL-1 β 和 TNF- α , 上调 MMP-9, 导致动脉粥样硬化斑块的不稳定和破裂^[24]。研究显示, 暴露于 PM2.5 可使心肌梗死的风险增加。Beng 等^[25]发现, PM2.5 可以通过 NF- κ B 途径促进泡沫细胞形成, 增加动脉粥样硬化小鼠各阶段斑块的不稳定性。

3 NF- κ B 与缺血损伤和心肌重构

炎症反应可加速心肌缺血的发生, 也可促进缺血后心功能的恶化。心肌缺血后, 核因子高迁移率族蛋白 1(HMGB1)从坏死的心肌细胞中释放出来, 作用于 TLR2、TLR4、TLR9 和 RAGE 等 TLR 和模式识别受体, 激活 NF- κ B, 诱导 IL-1 β 、前 IL-18 等炎症介质从心肌成纤维细胞中释放, 促进炎症细胞如中性粒细胞和单核细胞的激活和聚集^[26]。这些炎症细胞可去除坏死的心肌细胞, 促进心肌纤维化损伤的修复。促炎和抗炎的失衡会加重缺血, 促进左室重构, 使心功能进一步恶化。调控 NF- κ B 通路可缓解心肌损伤和心肌重构。Fujiwara 等^[27]发现 TLR4 的抑制剂 TAK-242-NP 可减少小鼠心肌梗

死面积,抑制炎症性 Ly-6C^{high} 细胞向心脏募集,减少循环 HMGB1,进而减少心脏 NF- κ B 活化和细胞因子表达。何忠开等^[28]发现,白藜芦醇可激动 Sirt1,抑制 IKK 的磷酸化及 NF- κ B 活性,减少小鼠心肌梗死后炎症反应,达到抗氧化、保护心肌的作用。脑和肝缺血模型显示急性 NF- κ B 活化因子配体 (RANKL) 信号在细胞存活和限制最终梗死范围中有重要作用^[29-30]。相反,在心肌缺血期间抑制 RANKL,可对再灌注后 24 h 梗死范围产生有益影响^[31]。Slavic 等^[32]选择性抑制小鼠造血细胞来源的 RANKL,发现小鼠 IL-1 β 和 MMP-9 的基因表达水平显著降低,M2 型巨噬细胞标志物甘露糖受体 C1(MRC-1)、人精氨酸酶 1(Arg-1)、 α -dym-1 的基因表达水平在左室中也显著降低,小鼠的存活率和心功能明显改善,提示造血细胞来源的 RANKL 会使心肌梗死范围增大。特异性抑制造血细胞来源的 RANKL 可改善缺血后的心功能,降低死亡率,下调缺血后炎症因子的产生^[32]。总之,NF- κ B 及其调控的细胞和炎症因子,可能成为改善冠心病预后的新靶点。

4 展望

NF- κ B 参与了冠心病的发生、发展和转归的全过程,调控 NF- κ B 可能成为冠心病的潜在治疗方法。但需要注意的是,不加选择地阻断 NF- κ B 通路会抑制 NF- κ B 的正常功能。未来仍需对 NF- κ B 进行深入研究。

参 考 文 献

- [1] Serasanambati M, Chilakapati SR. Function of nuclear factor kappa B (NF- κ B) in human diseases[J]. South Indian Journal of Biological Sciences, 2016, 2(4):368-387.
- [2] Mussbacher M, Salzmann M, Brostjan C, et al. Cell type-specific roles of NF- κ B linking inflammation and thrombosis[J]. Front Immunol, 2019, 10:85.
- [3] Gilmore TD, Garbati MR. Inhibition of NF- κ B signaling as a strategy in disease therapy[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2011, 349:245-263.
- [4] Pires BRB, Silva RCMC, Ferreira GM, et al. NF-kappaB; two sides of the same coin[J]. Genes (Basel), 2018, 9(1):24.
- [5] Mitchell JP, Carmody RJ. NF- κ B and the transcriptional control of inflammation[J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2018, 335:41-84.
- [6] Sun SC. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(9):545-558.
- [7] Zhou X, Han X, Wittfeldt A, et al. Long non-coding RNA ANRIL regulates inflammatory responses as a novel component of NF- κ B pathway[J]. RNA Biol, 2016, 13(1):98-108.
- [8] Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, et al. Endothelial dysfunction and vascular disease-a 30th anniversary update[J]. Acta Physiologica, 2017, 219(1):22-96.
- [9] Zhang J, DeFelice AF, Hanig JP, et al. Biomarkers of endothelial cell activation serve as potential surrogate markers for drug-induced vascular injury[J]. Toxicol Pathol, 2010, 38(6):856-871.
- [10] Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease[J]. Biochem Pharmacol, 2009, 78(6):539-552.
- [11] Wen JM, Lin T, Wu W, et al. Tiaoqi huxin recipe improved endothelial dysfunction and attenuated atherosclerosis by decreasing the expression of caveolin-1 in ApoE-deficient mice[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(9):15369-15379.
- [12] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. N Engl J Med, 2017, 377(12):1119-1131.
- [13] Montanari E, Stojkovic S, Kaun C, et al. Interleukin-33 stimulates GM-CSF and M-CSF production by human endothelial cells[J]. Thromb Haemost, 2016, 116(2):317-327.
- [14] Cho KY, Miyoshi H, Kuroda S, et al. The phenotype of infiltrating macrophages influences arteriosclerotic plaque vulnerability in the carotid artery[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(7):910-918.
- [15] da Silva RF, Lappalainen J, Lee-Rueckert M, et al. Conversion of human M-CSF macrophages into foam cells reduces their proinflammatory responses to classical M1-polarizing activation[J]. Atherosclerosis, 2016, 248:170-178.
- [16] Xie Z, Wang X, Liu X, et al. Adipose-derived exosomes exert proatherogenic effects by regulating macrophage foam cell formation and polarization[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(5):e007442.
- [17] Ben J, Jiang B, Wang D, et al. Major vault protein suppresses obesity and atherosclerosis through inhibiting IKK-NF- κ B signaling mediated inflammation[J]. Nat Commun, 2019, 10(1):1801.
- [18] Yang S, Li J, Chen Y, et al. MicroRNA-216a promotes M1 macrophages polarization and atherosclerosis progression by activating telomerase via the Smad3/NF- κ B pathway[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(7):1772-1781.
- [19] Jiao L, Jiang M, Liu J, et al. Nuclear factor-kappa B activation inhibits proliferation and promotes apoptosis of vascular smooth muscle cells[J]. Vascular, 2018, 26(6):634-640.
- [20] Ali MS, Starke RM, Jabbour PM, et al. TNF- α induces phenotypic modulation in cerebral vascular smooth muscle cells; implications for cerebral aneurysm pathology[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2013, 33(10):1564-1573.

- [21] Kong P, Yu Y, Wang L, et al. circ-Sirt1 controls NF- κ B activation via sequence-specific interaction and enhancement of SIRT1 expression by binding to miR-132/212 in vascular smooth muscle cells[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(7): 3580-3593.
- [22] Brown RA, Shantsila E, Varma C, et al. Current understanding of atherogenesis[J]. Am J Med, 2017, 130(3):268-282.
- [23] Nguyen PA, Won JS, Rahman MK, et al. Modulation of Sirt1/NF- κ B interaction of evogliptin is attributed to inhibition of vascular inflammatory response leading to attenuation of atherosclerotic plaque formation[J]. Biochem Pharmacol, 2019, 168:452-464.
- [24] Gargiulo S, Gamba P, Testa G, et al. Relation between TLR4/NF- κ B signaling pathway activation by 27-hydroxycholesterol and 4-hydroxynonenal, and atherosclerotic plaque instability[J]. Aging Cell, 2015, 14(4):569-581.
- [25] Geng J, Liu H, Ge P, et al. PM_{2.5} promotes plaque vulnerability at different stages of atherosclerosis and the formation of foam cells via TLR4/MyD88/NF κ B pathway[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2019, 176:76-84.
- [26] Ong SB, Hernandez-Resendiz S, Crespo-Avilan GE, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities[J]. Pharmacol Ther, 2018, 186:73-87.
- [27] Fujiwara M, Matoba T, Koga J, et al. Nanoparticle incorporating Toll-like receptor 4 inhibitor attenuates myocardial ischaemia-reperfusion injury by inhibiting monocyte-mediated inflammation in mice[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(7):1244-1255.
- [28] 何忠开, 郑玉菡, 姚峰, 等. 白藜芦醇通过沉默信息调节因子 1/核因子 κ B 通路改善大鼠急性心肌梗死后炎症反应的研究[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(5):452-455.
- [29] Sakai N, Van SH, Schuster R, et al. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) protects against hepatic ischemia/reperfusion injury in mice[J]. Hepatology, 2012, 55(3):888-897.
- [30] Shimamura M, Nakagami H, Osako MK, et al. OPG/RANKL/RANK axis is a critical inflammatory signaling system in ischemic brain in mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(22):8191-8196.
- [31] Carbone F, Crowe LA, Roth A, et al. Treatment with anti-RANKL antibody reduces infarct size and attenuates dysfunction impacting on neutrophil-mediated injury[J]. J Mol Cell Cardiol, 2016, 94:82-94.
- [32] Slavic S, Andrukhova O, Ford K, et al. Selective inhibition of receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) in hematopoietic cells improves outcome after experimental myocardial infarction[J]. J Mol Med (Berl), 2018, 96(6): 559-573.

(收稿:2020-05-20 修回:2020-11-23)

(本文编辑:胡晓静)

本刊有关文稿中法定计量单位的书写要求

(1)单位名称与单位符号不可混合使用,如 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$ 应改为如 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

(2)组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时,应采用负数幂的形式表示,如 ng/kg/min 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。

(3)组合单位中斜线和负数幂不可混用,如前例不宜采用 $\text{ng/kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。

(4)在首次出现不常用的法定计量单位时用括号加注与旧制单位的换算系数,下文再出现时只列法定计量单位。

(5)正文中时间的表达,凡前面带有具体数据者应采用 d、h、min、s,而不用天、小时、分钟、秒。统计学符号 P 、 t 、 r 等一律用斜体字母。